

CERTIFICATE

I, **Martine NION**,

of **Cabinet Becker & Associés**
35 rue des Mathurins
F-75008 PARIS (France),

do hereby declare that I am conversant with the French and English Languages, and that the attached translation signed by me is, to the best of my knowledge and belief, a true and correct translation of International Patent Application No. PCT/FR 2003/002236, filed on July 15, 2003.

Dated : December 23, 2004

Signed : Martine NION
Martine NION



PO FR 03 / 02236

14 JAN 2005

REC'D 20 OCT 2003

WIPO PCT

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 16 JUIL. 2003

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

DOCUMENT DE PRIORITÉ

PRÉSENTÉ OU TRANSMIS
CONFORMÉMENT À LA
RÈGLE 17.1.a) OU b)

Martine PLANCHE

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 1/2

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

08 540 W / 260599

REMISE DES PIÈCES DATE 16 JUIL 2002 LIEU 75 INPI PARIS N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI 16 JUIL. 2002		Réserve à l'INPI	
Vos références pour ce dossier <i>(facultatif)</i> B0077FR			
Confirmation d'un dépôt par télécopie <input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie			
2 NATURE DE LA DEMANDE		Cochez l'une des 4 cases suivantes	
Demande de brevet		<input checked="" type="checkbox"/>	
Demande de certificat d'utilité		<input type="checkbox"/>	
Demande divisionnaire		<input type="checkbox"/>	
<i>Demande de brevet initiale</i> <i>ou demande de certificat d'utilité initiale</i>		N° N°	Date ... / ... / ... Date ... / ... / ...
Transformation d'une demande de brevet européen <i>Demande de brevet initiale</i>		<input type="checkbox"/> N°	Date ... / ... / ...
3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) Compositions destinées au traitement des neuropathies périphériques, préparation et utilisations			
4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE		Pays ou organisation Date ... / ... / ... N° Pays ou organisation Date ... / ... / ... N° Pays ou organisation Date ... / ... / ... N° <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé « Suite »	
5 DEMANDEUR		<input checked="" type="checkbox"/> S'il y a d'autres demandeurs, cochez la case et utilisez l'imprimé « Suite »	
Nom ou dénomination sociale Prénoms Forme juridique N° SIREN Code APE-NAF		Université de la Méditerranée	
Adresse	Rue Code postal et ville	Jardin du Pharo 58, Boulevard Charles Livon 13284 MARSEILLE cedex 07	
	Pays Nationalité N° de téléphone <i>(facultatif)</i> N° de télécopie <i>(facultatif)</i> Adresse électronique <i>(facultatif)</i>	France Française	

**BREVET D'INVENTION
CERTIFICAT D'UTILITÉ**

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 2/2

REMISE DES PIÈCES	Réervé à l'INPI
DATE	8 JUIL 2002
LIEU	75 INPI PARIS
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI	0208966

DB 540 W / 260593

6 MANDATAIRE	
Nom TEZIER HERMAN	
Prénom Béatrice	
Cabinet ou Société BECKER ET ASSOCIES	
N °de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel 00-10000	
Adresse	Rue 35, rue des Mathurins
	Code postal et ville 75008 PARIS
N ° de téléphone (facultatif) 01 53 43 85 00	
N ° de télécopie (facultatif) 01 53 43 85 05	
Adresse électronique (facultatif) btezier@becker.fr	
7 INVENTEUR (S)	
Les inventeurs sont les demandeurs <input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée	
8 RAPPORT DE RECHERCHE	
Établissement immédiat ou établissement différé <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Paiement échelonné de la redevance	
Paiement en trois versements, uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non	
9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES	
Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requise pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition) <input type="checkbox"/> Requise antérieurement à ce dépôt (joindre une copie de la décision d'admission pour cette invention ou indiquer sa référence) :	
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes 1	
10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)	
 TEZIER HERMAN Béatrice n° 00-10000	
VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI	
L. MARIELLO	

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire.
Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.



INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 94 86 54

BREVET CONVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11354*01

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

Page suite N° 1.../1...

Réserve à l'INPI

REMISE DES PIÈCES
DATE 16 JUIL 2002

LIEU 75 INPI PARIS

02068966

N° D'ENREGISTREMENT

NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 829 W /260899

4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE		B0077FR	
		Pays ou organisation	
		Date . . / . . /	N°
		Pays ou organisation	
		Date . . / . . /	N°
		Pays ou organisation	
		Date . . / . . /	N°
5 DEMANDEUR			
Nom ou dénomination sociale		Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale	
Prénoms			
Forme juridique		Etablissement public	
N° SIREN			
Code APE-NAF			
Adresse	Rue	101 rue de Tolbiac	
	Code postal et ville	75654	PARIS cedex 13
Pays		France	
Nationalité		Française	
N° de téléphone (facultatif)			
N° de télécopie (facultatif)			
Adresse électronique (facultatif)			
5 DEMANDEUR			
Nom ou dénomination sociale		Association Française contre les Myopathies	
Prénoms			
Forme juridique		Etablissement public	
N° SIREN			
Code APE-NAF			
Adresse	Rue	1, rue de l'Internationale BP 59	
	Code postal et ville	91002	EVRY cedex
Pays		France	
Nationalité		Française	
N° de téléphone (facultatif)			
N° de télécopie (facultatif)			
Adresse électronique (facultatif)			

**10 SIGNATURE DU DEMANDEUR
OU DU MANDATAIRE
(Nom et qualité du signataire)**

TEZIER HERMAN Béatrice n° 00-10000

B. T. H.

VISA DE LA PRÉFECTURE
OU DE L'INPI

L. MARIELLO

COMPOSITIONS DESTINEES AU TRAITEMENT DES NEUROPATHIES PERIPHERIQUES, PREPARATION ET UTILISATIONS

5

Introduction et état de l'art

La présente invention se rapporte aux domaines techniques de la biologie, de la pharmacologie et de la médecine. Ses applications concernent 10 notamment les domaines de la santé humaine et animale. Plus particulièrement, l'invention décrit l'utilisation d'un modulateur de l'AMPc dans la préparation de compositions destinées à la prévention ou au traitement des neuropathies périphériques. Elle porte par ailleurs sur des outils et kits pour la préparation des compositions évoquées ci-dessus.

15

Sous le terme de maladies neuromusculaires, on regroupe toutes les affections qui atteignent les cellules et les fibres du système nerveux périphérique (atteinte neurogène), qui atteignent les muscles (atteinte myogène), ou enfin qui touchent la jonction entre les fibres nerveuses et les fibres 20 musculaires (maladie de la transmission neuromusculaire). Au sein des maladies neuromusculaires, on réserve le terme de neuropathies aux atteintes des fibres nerveuses aboutissant à la destruction des neurones.

Dans les atteintes neurogènes, on peut distinguer trois sous-groupes 25 selon le type fonctionnel de cellules ou fibres nerveuses atteintes :

- Les atteintes motrices pures, par exemple les amyotrophies spinales. Elles sont liées à des anomalies des neurones moteurs du système nerveux périphérique (SNP). Il existe aussi d'autres maladies neurogènes purement motrices, dans lesquelles les motoneurones sont indemnes, mais où ce sont les 30 fibres motrices des nerfs qui sont spécifiquement atteintes.
- Les atteintes sensitives pures concernent les fibres sensitives des nerfs du système nerveux périphérique.

- Les neuropathies sensori-motrices ou sensitivo-motrices atteignent les nerfs moteurs et sensitifs. Ces neuropathies sont de loin les plus fréquentes.

5 Les neuropathies sensitivo-motrices peuvent être d'origine non héréditaire ou au contraire d'origine héréditaire comme par exemple la maladie de Charcot-Marie-Tooth (CMT).

10 La maladie de CMT découverte en 1886 est la plus fréquente des neuropathies sensitivo-motrices héréditaires. On distingue plusieurs maladies de CMT : les types 1 et 2 sont le plus souvent autosomiques dominants mais peuvent également être héréditaires selon un mode autosomique récessif. Plus rarement, le type 1 peut se transmettre de façon dominante liée au chromosome X.

15 La maladie de CMT présente ainsi une grande hétérogénéité génétique, mais il a été démontré, en 1991, que la majorité des malades atteints de la forme CMT1A la plus fréquente (plus de la moitié des cas) présentaient une duplication de la région 17p11.2 [Lupski, 1991 #1] [Raeymaekers, 1991 #2], de taille invariante (1,5 Mb), qui comprend le gène codant pour la protéine de la myéline PMP22. Des mutations ponctuelles ayant été retrouvées chez de rares patients CMT1A 20 ne présentant pas cette duplication ont permis de démontrer que ce gène est la cause principale du phénotype CMT1A.

25 Le moment où apparaissent les premiers symptômes est très variable d'un patient à l'autre et pour chaque type de maladie de CMT. De même, la sévérité avec laquelle le gène responsable de la maladie s'exprime dépend de plusieurs facteurs. Ainsi, au sein d'une même famille, la sévérité de la maladie peut différer d'un individu à l'autre.

30 Plusieurs composants différents du système nerveux périphérique peuvent être atteints. Une classification de ces maladies a été proposée à partir des éléments atteints :

Les CMT de type 1 se caractérisent par des anomalies des gaines de myéline. Ces dernières sont souvent très fines et parfois totalement absentes. Le processus qui conduit à la perte de myéline s'appelle la démyélinisation. Quand la gaine de myéline est atteinte, la conduction saltatoire de l'influx nerveux ne 5 peut plus avoir lieu de façon correcte et la vitesse de conduction nerveuse diminue. Parfois, l'influx nerveux n'arrive plus du tout. Ceci se produit en particulier pour les axones les plus longs à savoir ceux qui atteignent les extrémités du corps (parties distales) et innervent les pieds et les mains. C'est pour cette raison que ces maladies de CMT se manifestent préférentiellement 10 dans les membres et en particulier à leurs extrémités.

Lorsqu'il y a démyélinisation, des processus de réparation de la gaine de myéline peuvent prendre place (remyélinisation). Ces phénomènes alternant de dé- et de remyélinisation peuvent causer la formation progressive de structures concentriques dont l'aspect évocateur au microscope les fait qualifier de bulbes d'oignon. Dans les bulbes d'oignon, le nombre de cellules de Schwann entourant 15 les axones est fortement augmenté, les fibres nerveuses deviennent donc hypertrophiques.

Pour les CMT de type 2, l'anomalie se trouve dans les axones eux- 20 mêmes. Le nombre d'axones diminuant (dégénérescence axonale), le nombre de fibres nerveuses diminue. Parfois, il y a une régénération des axones atteints. Ce phénomène est appelé bourgeonnement axonal.

Dans les CMT de type 1, les vitesses de conduction nerveuse sont 25 fortement ralenties. Dans les CMT de type 2, les anomalies des vitesses de conduction nerveuse sont mineures ou absentes.

L'âge d'apparition des symptômes pour les CMT de type 1 et 2 peut varier chez l'homme de la première à la sixième décennie de vie. La CMT de type 2 se 30 révélerait en moyenne plus tard que le type 1, rarement avant l'âge de 10 ans. Cependant, il est habituellement impossible de distinguer ces deux types de CMT sur les seuls symptômes cliniques.

Quel que soit l'âge, les anomalies vont d'abord concerter les parties du corps les plus distales à savoir les pieds (pieds creux) et les orteils. Si la maladie évolue, l'atteinte touchera les muscles de la partie antérieure et externe de la jambe, provoquant leur atrophie (on parle notamment de « mollets de coq »), et parfois les muscles des mains. Dans ce dernier cas, les mouvements fins des doigts et la réalisation de gestes nécessitant à la fois force et précision, peuvent devenir difficiles. Dans certains cas, les muscles des cuisses, des épaules et du dos pourront être touchés ultérieurement. Les patients peuvent assez souvent présenter un tremblement lié à l'excès de travail musculaire demandé à des muscles affaiblis par la maladie. Dans tous les cas, la maladie évolue lentement, de façon progressive sur des années, voire pas du tout. Quelle que soit la partie du corps qui est touchée, cette atteinte est toujours symétrique.

Comme pour la plupart des affections neuromusculaires, en particulier les affections héréditaires, la guérison de la CMT n'est actuellement pas possible et aucune thérapeutique curative n'a jusqu'ici été proposée, les patients ne bénéficiant que de traitements symptomatiques pour diminuer le plus possible les conséquences désagréables de la maladie. Parmi les médicaments symptomatiques, les dérivés de la quinine sont utilisés contre les crampes musculaires. Lorsque les antalgiques usuels (Aspirine, Paracétamol, etc.) sont inefficaces, le traitement des douleurs est parfois amélioré par des médicaments tels que certains anti-dépresseurs ou anti-épileptiques. La chirurgie est également parfois envisagée pour corriger les déformations ostéo-articulaires sources de douleurs et d'inconfort.

A côté des CMT 1 et 2, on distingue d'autres maladies héréditaires qui comportent des symptômes communs à ceux décrits pour la maladie de CMT, associés à d'autres anomalies. Il s'agit notamment des neuropathies héréditaires avec hypersensibilité à la pression nerveuse, de la maladie de Refsum, de la maladie de Strümpell-Lorrain, de la rétinite pigmentaire, etc.

La présente invention propose pour la première fois des compositions et méthodes permettant de prévenir et de traiter les neuropathies périphériques, qu'elles soient d'origine héréditaire ou non. Ceci est permis de façon surprenante par l'administration de compositions comprenant au moins un modulateur de l'AMPc, tel que la vitamine C par exemple.

Les bienfaits de l'acide ascorbique ou vitamine C sont nombreux et son utilisation est largement recommandée dans le cadre de divers traitements thérapeutiques. Une partie des actions biologiques connues de la vitamine C est expliquée par son action anti-oxydante, qui aide à lutter contre les méfaits des radicaux libres. Elle participe aussi à la synthèse des neurotransmetteurs sécrétés par le cerveau et par les terminaisons nerveuses. Parmi ces derniers, on peut citer notamment les catécholamines qui interviennent dans les réactions de stress. La vitamine C est également nécessaire au développement et à la bonne santé des muscles et des os. Elle accélère les processus de cicatrisation, aide au fonctionnement du système immunitaire (d'où sa large utilisation anti-infectieuse), combat les réactions allergiques, intervient dans la synthèse d'hormones et dans l'absorption du fer. Elle joue un rôle dans la détoxification de l'organisme en stimulant la fabrication d'une enzyme, le cytochrome P450. Elle s'oppose en outre à l'action de composés cancérogènes que sont les nitrosamines. La vitamine C est par exemple utilisée pour favoriser la reconstitution du collagène, pour lutter contre les maladies bactériennes ou virales ou pour lutter contre les problèmes liés à l'athérosclérose, à l'hypertension, aux hémorroïdes ou au diabète. Elle est également utilisée comme régulateur de la digestion.

L'invention décrit à présent une nouvelle utilisation particulièrement avantageuse des modulateurs de l'AMPc et en particulier de la vitamine C dans le cadre de la préparation de compositions pharmaceutiques destinées à la prévention ou au traitement des neuropathies périphériques.

Description générale de l'invention

Le problème que la présente invention se propose de résoudre consiste à offrir aux patients atteints ou aux sujets présentant des risques de développer une neuropathie périphérique des compositions destinées à la prévention ou au 5 traitement desdites neuropathies.

Un premier aspect particulier de l'invention concerne ainsi l'utilisation d'un modulateur de l'AMPc dans le cadre de la préparation d'une composition destinée à la prévention ou au traitement des neuropathies périphériques. Un 10 exemple de modulateur particulièrement avantageux de l'AMPc dans le contexte de la présente invention est la vitamine C ainsi que tout dérivé de cette dernière. La vitamine C se comporte en effet comme un inhibiteur de l'AMPc. Un aspect particulièrement préféré de l'invention concerne ainsi l'utilisation d'un inhibiteur de l'AMPc dans le cadre de la préparation d'une composition destinée à la 15 prévention ou au traitement des neuropathies périphériques.

Un autre aspect de l'invention concerne une méthode de préparation d'une composition destinée au traitement des neuropathies périphériques caractérisée en ce que la composition comprend, à titre de principe actif, un 20 modulateur de l'AMPc, tel que l'acide ascorbique ou un dérivé de ce dernier assimilable par l'homme ou l'animal, en association avec un véhicule acceptable sur le plan pharmaceutique.

L'invention concerne également une méthode de traitement préventif ou 25 curatif des neuropathies périphériques, comprenant l'administration à un sujet atteint d'une telle pathologie ou présentant un risque d'en développer, d'une quantité efficace d'inhibiteur de l'AMPc et par exemple de vitamine C ou d'un dérivé de celle-ci.

30 L'invention concerne par ailleurs un kit destiné à la mise en œuvre d'une méthode selon l'invention.

Description détaillée de l'invention

La présente invention concerne ainsi l'utilisation d'un modulateur de l'AMPc et par exemple de la vitamine C ou d'un dérivé de cette dernière dans le 5 cadre de la préparation d'une composition destinée à la prévention ou au traitement des neuropathies périphériques.

Les neuropathies périphériques visées sont des neuropathies d'origine héréditaire ou non. Un objet particulier de l'invention concerne ainsi l'utilisation 10 d'un inhibiteur de l'AMPc, et notamment l'utilisation de la vitamine C, dans le cadre de la préparation d'une composition destinée à la prévention ou au traitement des neuropathies périphériques d'origine héréditaire, de préférence démyélinisante et en particulier de la maladie de Charcot-Marie-Tooth mais également des neuropathies héréditaires du type des neuropathies entraînant 15 une hypersensibilité à la pression nerveuse, de la maladie de Refsum, de la maladie de Strümpell-Lorrain, de la rétinite pigmentaire, etc. Selon un autre mode préféré de réalisation de l'invention, la composition selon l'invention est destinée à la prévention ou au traitement des neuropathies périphériques d'origine non héréditaire telles que les neuropathies provoquées par un 20 traitement tel que l'hémodialyse, les neuropathies provoquées par le diabète, mais également les neuropathies telles que la polyradiculonévrite aiguë, la polyradiculonévrite chronique, la maladie de Gillan Barre, etc..

Sans vouloir se lier à une quelconque théorie concernant le mécanisme 25 d'action de la vitamine C, les observations réalisées par les inventeurs dans le cadre de leurs travaux leur ont permis d'envisager différentes hypothèses. Les inventeurs ont récemment démontré que l'expression du gène PMP22 codant pour une protéine de la gaine de myéline se trouve sous le contrôle direct de l'AMPc, par l'intermédiaire de la fixation de CREB sur deux sites du promoteur 30 du gène, situés à 1,5 kb du site d'initiation de la transcription. En l'absence d'AMPc, l'activité du promoteur minimal schwannien spécifique (300 pb) est inhibée. Le traitement à l'aide d'AMPc permet de lever cette inhibition et de

restituer l'expression du promoteur minimal. L'une des hypothèses envisagées par les inventeurs était qu'une utilisation d'une quantité au contraire réduite d'AMPc pouvait diminuer l'activité de ce promoteur et ainsi diminuer la sur-expression de PMP22. Les inventeurs ont par ailleurs constaté que la sévérité du phénotype semblait dépendre du niveau de sur-expression, avec un effet de seuil. En effet, une sur-expression de 70 % ne semble pas pathogène alors qu'une sur-expression de 100% (patients CMT1A) semble l'être. Dans le cadre de la présente invention, les inventeurs ont testé l'action de la vitamine C sur le pool endogène d'AMPc et ont constaté que la diminution de ce pool permettait de diminuer l'expression de PMP22, de manière à ce que son taux passe au dessous du seuil de pathogénicité. Cette hypothèse a pu être validée chez des animaux traités pendant 3 mois avec un inhibiteur de l'AMPc à savoir la vitamine C et chez des animaux de la même fratrie auxquels avait été administré un placebo. Ces animaux ont été sacrifiés. Les nerfs sciatiques ont été prélevés, l'ARN extrait et le niveau d'expression testé en PCR temps réel, à l'aide d'amorces spécifiques du transcrit humain. Les résultats montrent que le niveau d'expression de PMP22 est diminué après le traitement par la vitamine C. Le nerf sciatique des souris traitées contient ainsi 8 fois moins d'ARN messager de PMP22 que celui des souris placebo (cf. : matériels et méthodes).

20

L'invention concerne ainsi plus particulièrement l'utilisation d'un modulateur de l'AMPc et par exemple l'utilisation de la vitamine C ou d'un dérivé de cette dernière pour la préparation d'une composition capable de réguler l'expression de l'AMPc et/ou l'expression de la protéine PMP22 constitutive de la gaine de myéline entourant les fibres nerveuses. Selon un mode préféré de réalisation de l'invention, la composition selon l'invention diminue l'expression de l'AMPc et/ou celle de la protéine PMP22 laquelle est généralement sur-exprimée chez les sujets atteints de neuropathies périphériques, en particulier chez les sujets atteints de la maladie CMT1.

25

L'invention concerne par ailleurs une méthode de préparation d'une composition destinée au traitement des neuropathies périphériques caractérisée

en ce que la composition comprend, à titre de substance active, un inhibiteur de l'AMPc, par exemple de l'acide ascorbique ou un dérivé de ce dernier assimilable par l'homme ou l'animal, en association avec un véhicule acceptable sur le plan pharmaceutique.

5

Dans le cadre des utilisations et méthodes décrites ci-dessus, la vitamine C est choisie dans le groupe comprenant la vitamine C naturelle, la vitamine C synthétique et un mélange de ces dernières. La vitamine C naturelle peut être extraite d'un produit naturel et notamment de produits tels que l'Acérola, la baie d'églantier, la goyave, le persil, le cassis, le kiwi, le fenouil, la papaye, le choux-fleur cru, le brocoli cuit, l'orange, le cresson, le choux-rouge, la pomme de terre, la mangue, les jus de citron et de pamplemousse, la groseille, la framboise, le fruit de la passion, la myrtille, etc. ou encore de produits enrichis artificiellement en vitamine C. Il est également possible d'utiliser un dérivé de la vitamine C tel que des esters de vitamine C ou des sels de vitamine C. En particulier, les esters de la vitamine C peuvent être des esters d'ose de l'acide ascorbique, tels que notamment les dérivés glycosylés, mannosylé, fructosylé, fucosylé, galactosylé, N-acétylglucosaminé, N-acétylmuramique de l'acide ascorbique et leurs mélanges et plus spécialement l'ascorbyl-2 glucoside ou 2-O-alpha-D glucopyranosyl de l'acide ascorbique ou encore le 6-O-beta-D galactopyranosyl de l'acide L-ascorbique. Ces derniers composés ainsi que leurs procédés de préparation sont en particulier décrits dans les documents EP-A-487404, EP-A-425066 et J05213736. Les esters de la vitamine C peuvent être des esters tels que l'ascorbyl palmitate ou le dipalmitate L-ascorbate. D'autres dérivés de la vitamine C utilisables dans le cadre de la présente invention peuvent être des sels métalliques d'acide ascorbique phosphorylés, tels que notamment les ascorbyl phosphates de métal alcalin, les ascorbyl phosphates de métal alcalino-terreux et les ascorbyl phosphates de métal de transition. On utilise avantageusement l'ascorbyl phosphate de magnésium. Il peut également s'agir 20 d'ascorbyl sulfates.

L'invention concerne également une méthode telle que décrite ci-dessus caractérisée en ce que la composition est un complément alimentaire adapté à la consommation animale, de préférence à la consommation humaine.

5 L'invention concerne aussi une méthode de traitement préventif ou curatif des neuropathies périphériques, comprenant l'administration à un sujet atteint d'une telle pathologie ou présentant un risque d'en développer, d'une quantité efficace d'un inhibiteur de l'AMPc, par exemple de vitamine C ou d'un dérivé de celle-ci. Un avantage particulièrement intéressant de cette méthode de 10 traitement est qu'elle peut faire intervenir comme principe actif une molécule, la vitamine C, peu coûteuse, facile à obtenir et utilisable immédiatement dans des essais cliniques de phase III.

15 Les compositions utilisées dans les méthodes selon l'invention comprennent en effet à titre de principe actif, un modulateur, de préférence un inhibiteur de l'AMPc, par exemple de l'acide ascorbique ou un dérivé de ce dernier en association avec un véhicule acceptable sur le plan pharmaceutique. Elles sont destinées à prévenir ou à traiter une neuropathie périphérique. Une 20 telle composition peut être une composition pharmaceutique ou un complément alimentaire adapté à la consommation animale, de préférence à la consommation humaine. La composition selon l'invention comprend généralement entre 250 mg et 6 grammes d'acide ascorbique ou d'un dérivé de ce dernier, de préférence entre 1 et 6 grammes, encore plus préférentiellement entre 3 et 5 grammes.

25 La quantité de principe actif à administrer dans le traitement des neuropathies périphériques selon l'invention dépend bien évidemment de la nature et de la gravité de l'affection à traiter ainsi que du poids du malade. Néanmoins, les doses unitaires préférées comprendront généralement de 250 30 mg à 6 grammes de vitamine C, avantageusement de 1 à 6 grammes, encore plus préférentiellement de 3 à 5 grammes. Ces quantités n'excluent pas l'absorption de quantités plus élevées de vitamine C ou de dérivés de la vitamine

C. La vitamine C est en effet une molécule bien connue dont les effets secondaires, peu nombreux, sont également connus (la lithiase en particulier). La vitamine C est classiquement considérée comme favorisant la formation de calculs rénaux (type oxalate) du fait de sa transformation en oxalate au cours de son catabolisme et du fait de l'acidification des urines. Des études de cohorte (« *The health effect of vitamin C supplementation* » : a review. Bendich et al., J Am Coll Nutr, 1995, 14, 124-136 ; "No contribution of ascorbic acid to renal calcium oxalate stones." Gester H, Ann Nutr Metab, 1997, 41, 269-82; « *Biomarkers for establishing a tolerable upper intake level of vitamin C.* » Johnston CS. Nutr Rev, 1999, 57, 71-7 ; CURHAN GC, WILLETT WC, RIMMEB et al, "A prospective study of the intake of vitamins C and B6 and the risk of kidney stones in men." The Journal of Urology, 1996, vol 155: 1847-1851 ; CURHAN GC, WILLETT WC, SPEIZER FE et al, "Intake of vitamins B6 and C and the risk of kidney stones in women." J.A.M.Soc.Nephrol., 1999, 10: 840-845 ; GERSTER H, "No contribution of ascorbic acid to renal calcium oxalate stones. Ann.Nutr.Metab.", 1997, 41: 269-282) ont cependant montré que la prise quotidienne de doses allant jusqu'à 1500 mg de vitamine C n'augmente pas le risque de calcul rénal. Certaines publications font état d'administrations de doses très élevées par voie orale de l'ordre de 20 à 40 grammes sans qu'il n'ait pu être constaté d'effet particulier. La pharmacocinétique de l'acide ascorbique explique que la prise de fortes doses de ce principe actif n'augmente ni la toxicité, ni le risque de formation de calculs rénaux. En effet, l'absorption gastro-intestinale se fait par un transporteur Na⁺ dépendant et est saturable. Pour 1 gramme de vitamine C, 75% est absorbé. Pour 5 grammes, 20% est absorbé. De plus, la transformation métabolique de l'acide ascorbique en oxalate est un phénomène limité : 1% de l'acide ascorbique urinaire est métabolisé en oxalate (Campbell G.D., Steinberg M.H., Bower J.D., « *Ascorbic acid-induced hemolysis in G-6-PD deficiency* », Ann. Of inter. Med, 1975, 82(6), 810 ; Rees D.C., Kelsey H., Richards J.D.M., « *Acute haemolysis induced by high dose ascorbic acid in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency* », Br. J. Med. ; 1993, 306, 841-2). Ainsi, des quantités bien plus importantes que celles décrites précédemment peuvent être absorbées sans risque par l'homme ou l'animal.

Les doses unitaires seront normalement administrées une fois par semaine, mais on peut également envisager des administrations plus rapprochées dans le temps, par exemple tous les 2 à 3 jours ou 1 à 5 fois par jour. Dans ce cas, les doses unitaires comprennent typiquement 0,1 à 1 gramme de vitamine C. Les doses administrées peuvent correspondre, selon un mode préféré, à une administration d'environ 250 mg par jour pendant 6 jours suivie d'une administration de 5 grammes le septième jour (deux comprimés de 2,5 grammes par exemple). L'utilisation de vitamine C dans le cadre du traitement des neuropathies périphériques est de préférence prolongée dans le temps. Cette administration se traduit généralement par des cures prolongées dans le temps qui peuvent être répétées durant la vie du patient. Il peut s'agir de cures de plusieurs mois, de préférence de deux mois à six mois. Dans les cas les plus sévères, cette prise de vitamine C peut se poursuivre pendant plusieurs années voire toute la vie du patient.

15 L'acide ascorbique ou ses dérivés peuvent être absorbés en dehors des repas (avant ou après) ou pendant ces derniers. L'administration d'une composition selon l'invention à base de vitamine C s'effectue préféablement par voie orale. Elle peut néanmoins également s'effectuer par voie entérale ou parentérale dans un véhicule approprié. La vitamine C se présente sous une forme (solide ou liquide) adaptée à une telle administration. La vitamine C est en effet une molécule sensible à la lumière et facilement oxydable en particulier en milieu aqueux. En revanche, dans un milieu anhydre, sa solubilité est considérablement réduite.

20 25 La vitamine C utilisée dans le cadre de la présente invention se présente avantageusement sous une forme solide. Lorsqu'il s'agit des sels de l'acide ascorbique, ces derniers sont administrés de préférence sous une forme soluble dans l'eau ou dans toute autre boisson. Des alcools compatibles avec l'eau tels que le propylène glycol, le polypropylène glycol et le glycérol ont été utilisés comme véhicules capables d'augmenter la stabilité de la vitamine C dans l'eau [cf. brevet US n° 4,983,382 (Wilmott et Znaiden)] et peuvent également être utilisés dans le cadre de la présente invention.

La vitamine C peut ainsi se présenter sous forme de solutions aqueuses contenant les doses unitaires indiquées précédemment, dans un véhicule de type alcool ou encore dans un véhicule isotonique ou stérile qui contient 5 éventuellement des agents de dispersion et/ou des mouillants compatibles sur le plan pharmacologique. Il est également envisageable d'associer l'administration de la vitamine C avec d'autres composés capables de potentialiser son action, tels que des dérivés ou des solutions tamponnées. Ces compositions sont conditionnées de manière appropriée (gélule, solution injectable, comprimé, etc.) 10 pour permettre une administration orale, entérale ou encore une administration parentérale, par exemple une administration intraveineuse, intra-musculaire ou sous-cutanée, l'introduction dans un dispositif de perfusion intraveineuse ou à la surface d'une membrane de dialyse, ou bien encore une administration par un système d'implant permettant la perfusion sous-cutanée.

15 On peut également administrer les composés selon l'invention par voie rectale ou bien percutanée. Dans ce cas, les formes unitaires d'administration sont préparées de manière conventionnelle selon les techniques classiques connues de l'homme du métier, avec les excipients couramment utilisés dans ce domaine.

20

Quelle que soit la voie d'administration choisie, des compositions à base de vitamine C préférée selon l'invention se présentent sous une forme favorable à la protection et à l'assimilation optimale du principe actif.

25

L'invention concerne par ailleurs des outils et kit destinés à la mise en œuvre de l'une ou l'autre des méthodes telles que décrites ci-dessus.

30

Les propriétés avantageuses de la vitamine C dans le traitement des neuropathies périphériques sont illustrées dans la section suivante par des données pharmacologiques et des exemples qui doivent être considérés comme illustratifs et non limitatifs.

LEGENDES DES FIGURES

Figure 1 : Des mâles âgés de 2 mois et provenant de deux fratries ont été traités soit avec un placebo (4 animaux) soit avec de la vitamine C (6 animaux) pendant 5 trois mois. Leurs performances au test du rotarod ont été estimées tous les mois (à 3 mois, 4 mois et 5 mois). L'écart type est représenté par la partie supérieure grisée de chaque colonne.

Figure 2 : Une seconde série d'essais pré-cliniques désignés de manière 10 identique à ceux de la première série (décrise dans la figure 1), a été réalisée. Les animaux ont été testés après un mois et deux mois de traitement en utilisant le test de la poutre (plus le temps mis par l'animal à parcourir le trajet est long ou bien plus il effectue de glissements, moins ses capacités locomotrices sont 15 performantes). Les animaux ont également été testés en utilisant le « grip test » qui mesure la force de traction nécessaire à appliquer afin que l'animal lâche la barre (plus elle est élevée plus l'animal est performant).

Figure 3 : Des animaux traités par la vitamine C pendant trois mois (369 et 380) 20 ou traités par un placebo ont été sacrifiés. Le nerf sciatique a été prélevé et le pourcentage de fibres myélinisées a été estimé par examen histologique et apparaît sur la figure en ordonnée de même que les résultats d'un témoin non transgénique (plus de 95% des fibres nerveuses périphériques sont myélinisées chez l'adulte).

25 MATERIELS ET METHODES

La maladie de Charcot-Marie-Tooth (CMT) est la forme la plus fréquente des neuropathies périphériques héréditaires, affectant un individu sur 2500.

30 Afin de mieux comprendre la physiopathologie de cette maladie et de proposer des solutions thérapeutiques, un modèle murin de cette maladie a été construit en 1996 par transgénose d'un YAC humain contenant le gène PMP22

(Huxley et al., Human Molecular Genetics, 1996, Vol. 5, No. 5, 563-569). L'exploration de ce modèle a montré sa pertinence par rapport à la maladie humaine (Huxley et al., Human Molecular Genetics, 1998, Vol. 7, No. 3, 449-458). L'action de la vitamine C a ainsi pu être testée sur ce dernier.

5

Un premier essai « ouvert » a été effectué, sans critère d'inclusion, en séparant simplement mâles et femelles afin de pouvoir déceler rapidement si un effet de correction phénotypique était visible. Le critère retenu comme test de la force musculaire était le test du rotarod, classiquement utilisé en pharmacologie. 16 femelles et 12 mâles transgéniques C22 ont ainsi été testés comme témoins sans traitement (résultats présentés dans le tableau I).

10

Tableau I :

	Animaux non traités		Animaux traités	
	Nombre d'animaux	Secondes Sur la barre	Nombre d'animaux	Secondes Sur la barre
Mâles	12	11.3 +/- 13	5	46 +/- 14
Femelles	16	25 +/- 8	12	45.7 +/- 10
Non Transgéniques	20	60		

15 12 femelles et 5 mâles C22 ont été traité avec la Vitamine C. Les résultats, exprimés en secondes, confirment que les mâles sont plus sévèrement atteints (il existe même une mortalité précoce des mâles dans cette lignée, puisque tous les mâles meurent avant l'âge de 10 mois). D'autre part, il apparaît clairement qu'aussi bien les mâles que les femelles traités ont des performances au rotarod 20 bien supérieures à celles des animaux non traités. La correction semble partielle, au moins dans cet essai, car les mâles, aussi bien que les femelles, se retrouvent à un niveau de performance semblable et légèrement inférieur à celui des témoins.

Ces premiers résultats très encourageants ont conduit à effectuer une deuxième série d'expériences, effectuées comme un essai clinique humain, à savoir en double aveugle (Vitamine C contre placebo).

5 Seuls les mâles (issus de deux fratries), puisque le degré de sévérité est sexe-spécifique, ont été inclus, la moitié étant traitée avec un placebo, l'autre moitié avec la vitamine C à raison d'1.12 mg administré par semaine en une seule fois. Le fait de n'inclure que les mâles est très important car on sait qu'il existe, chez les patients, une grande variabilité de la sévérité de l'atteinte d'un sexe à l'autre, variabilité qui se retrouve également chez les modèles animaux utilisés, chez 10 lesquels semble exister un gène modificateur majeur ayant un impact sur la myélinisation. Le «fond génétique» semble ainsi jouer un grand rôle sur la sévérité du phénotype. Il était donc légitime de travailler sur des individus issus d'une même fratrie.

15 15 Les animaux ont été traités à partir de l'âge de deux mois (le phénotype pathologie locomotrice apparaissant vers l'âge d'un mois), à raison d'un gavage correspondant à l'administration d'1,12 mg par semaine, soit avec la Vitamine C soit avec le placebo. Les animaux ont ensuite été étudiés à l'aide du test au Rotarod. L'essai a duré trois mois (soit de l'âge de deux mois à l'âge de cinq 20 mois pour les animaux). Les résultats sont présentés dans la Figure 1.

25 Ces résultats montrent que le premier mois de traitement n'est pas très efficace, même si la décroissance des performances au rotarod est moins importante pour les animaux traités que pour les témoins. Une amélioration spectaculaire est en revanche constatée dès le deuxième mois de traitement ; les animaux traités restant près de 50 secondes sur la barre, alors que les animaux non traités n'arrivent pas à tenir du tout (des fratries au phénotype sévère avaient été sélectionnées). Les performances des animaux s'améliorent encore davantage au troisième mois.

30 30 Devant ces résultats spectaculaires, le traitement des animaux avec de la vitamine C a été maintenu et leurs performances ont été suivies. Ces dernières

ont continué à s'améliorer, même en tenant compte du vieillissement des animaux. De plus, les animaux non sacrifiés (voir ci-dessous), âgés de 24 mois, ne sont pas morts, montrant ainsi une correction du phénotype létalité mâle.

5 Afin de confirmer ces résultats, et d'affiner le mécanisme de la correction phénotypique, un troisième essai a été réalisé. Deux tests ont été mis en œuvre : un test de posture (traversée d'une poutre de plus en plus fine) et un test de force musculaire, le "grip test". Les résultats sur deux mois de traitement sont présentés dans la Figure 2. Il apparaît clairement que les performances à la
 10 traversée de la poutre se dégradent au premier mois, mais s'améliorent au deuxième, confirmant tout à fait les tests au rotarod. Quant au "grip test", il montre également une amélioration à partir du deuxième mois de traitement. Ce test représente une bonne mesure de la force musculaire. Les résultats confirment donc que le traitement à la vitamine C permet une récupération de la
 15 force musculaire, probablement par réacquisition de muscles fonctionnels.

Afin d'apporter des données sur le mécanisme de cette correction phénotypique, l'aspect anatomo-pathologique des nerfs des animaux traités a été examiné. Pour cela, un certain nombre d'animaux traités ont été sacrifiés, et une analyse
 20 histologique effectuée. Le pourcentage de fibres nerveuses myélinisées augmente avec le traitement (Figure 3). Il est de 95% pour les animaux non transgéniques, de 20/30% pour les souris C22 non traitées et de 70% pour les animaux traités. Le traitement réactive donc la myélinisation, inhibée par la sur-expression de PMP22.

25

Mécanisme moléculaire de la correction :

L'expression du gène PMP22 se trouve sous le contrôle direct de l'AMPc, par l'intermédiaire de la fixation de CREB sur deux sites du promoteur du gène,
 30 situés à 1;5 kb du site d'initiation de la transcription. En l'absence d'AMPc, l'activité du promoteur minimal schwannien spécifique (300 pb) est inhibée. Le traitement à l'aide d'AMPc permet de lever cette inhibition et de restituer

l'expression du promoteur minimal. L'une des hypothèses envisagées était qu'une utilisation d'une quantité au contraire réduite d'AMPc pouvait diminuer l'activité de ce promoteur et ainsi diminuer la sur-expression de PMP22. La sévérité du phénotype semblait par ailleurs dépendre du niveau de sur-expression, avec un effet de seuil. En effet, une sur-expression de 70 % ne semble pas pathogène alors qu'une sur-expression de 100% (patients CMT1A) semble l'être. Dans le cadre de la présente invention, les inventeurs ont testé l'action de la vitamine C sur le pool endogène d'AMPc et ont constaté que la diminution de ce pool permettait de diminuer l'expression de PMP22, de manière à ce que son taux passe au dessous du seuil de pathogénicité. Afin de tester cette hypothèse des animaux traités pendant 3 mois avec de la vitamine C et des animaux de la même fratrie auxquels avait été administré un placebo ont été sacrifiés. Les nerfs sciatiques ont été prélevés, l'ARN a été extrait et le niveau d'expression testé en PCR temps réel à l'aide d'amorces spécifiques du transcrit humain. Les résultats montrent que le niveau d'expression de PMP22 est diminué après le traitement par la vitamine C. Le nerf sciatique des souris non traitées contient huit fois moins d'ARN messager de PMP22 que celui des souris placebo, l'ARN 18S étant utilisé comme témoin.

La vitamine C corrige ainsi, au moins partiellement, la pathologie locomotrice de souris CMT, probablement en diminuant le niveau d'expression de PMP22. La vitamine C, étant par ailleurs bien connue, sa pharmacodynamique et sa toxicité (faible) ayant été étudiées depuis longtemps, des essais cliniques de phase III impliquant cette molécule peuvent être envisagés de manière à répondre à l'attente d'un traitement qu'expriment de nombreux patients atteints par cette pathologie.

EXAMPLE 1 :

Un comprimé effervescent sécable contient environ :

INGREDIENTS	FORMULE UNITAIRE (mg)		
Acide ascorbique	250	1000	5000
Acide citrique	300	1200	6000
Bicarbonate de sodium	150	600	3000
Carbonate de sodium anhydre	50	200	1000
Citrate de sodium	1	4	20
Edulcorant	5	20	100
Arôme	20	80	400
Agent colorant	10	40	200
Eau purifiée	qs	qs	qs

EXEMPLE 2 :

5 Une solution injectable contient environ :

INGREDIENTS	FORMULE UNITAIRE (mg)
Acide ascorbique	500
Phosphate monosodique dihydraté	qs pH = 6.0
Acide chlorhydrique	qs pH = 6.0
Eau p préj inj	qs 5 ml

REVENDICATIONS

1. Utilisation d'un modulateur de l'AMPc dans le cadre de la préparation d'une composition destinée à la prévention ou au traitement des neuropathies périphériques.
5
2. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que le modulateur de l'AMPc est de préférence un inhibiteur dudit AMPc.
10
3. Utilisation selon la revendication 2, caractérisée en ce que l'inhibiteur de l'AMPc est la vitamine C ou un dérivé de cette dernière.
15
4. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que la composition est destinée à la prévention ou au traitement des neuropathies périphériques d'origine héréditaire.
20
5. Utilisation selon la revendication 4, caractérisée en ce que la composition est destinée à la prévention ou au traitement de la maladie de Charcot-Marie-Tooth.
25
6. Utilisation selon la revendication 5, caractérisée en ce que la maladie de Charcot-Marie-Tooth correspond au type 1 (CMT1) de ladite maladie.
7. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que la composition est destinée à la prévention ou au traitement des neuropathies périphériques d'origine non héréditaire.
30
8. Utilisation selon l'une des revendications 3 à 7, caractérisée en ce que la vitamine C est choisie dans le groupe comprenant la vitamine C naturelle, la vitamine C synthétique et un mélange de ces dernières.

9. Utilisation selon l'une des revendications 3 à 8, caractérisée en ce que le dérivé de la vitamine C est choisi parmi les esters et les sels de la vitamine C.
- 5 10. Utilisation selon la revendication 9, caractérisée en ce que le dérivé est choisi parmi l'ascorbyl palmitate, le dipalmitate L-ascorbate et leur mélange ou parmi les dérivés glycosylés, mannosylé, fructosylé, fucosylé, galactosylé, N-acétylglucosaminé, N-acétylmuramique de l'acide ascorbique et leurs mélanges, de préférence l'ascorbyl-2 glucoside, le 2-O-alpha-D glucopyranosyl de l'acide ascorbique ou le 6-O-beta-D galactopyranosyl de l'acide L-ascorbique.
- 15 11. Utilisation selon la revendication 9, caractérisée en ce que le dérivé est choisi parmi les sels métalliques d'acide ascorbique phosphorylés, notamment les ascorbyl phosphates de métal alcalin, les ascorbyl phosphates de métal alcalino-terreux et les ascorbyl phosphates de métal de transition, de préférence l'ascorbyl phosphate de magnésium ou encore les ascorbyl sulfates.
- 20 12. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que la composition régule l'expression de l'AMPc.
13. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que la composition diminue l'expression de l'AMPc.
- 25 14. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que la composition régule l'expression de la protéine PMP22.
- 30 15. Utilisation selon la revendication 14, caractérisée en ce que la composition diminue l'expression de la protéine PMP22.

16. Méthode de préparation d'une composition destinée au traitement des neuropathies périphériques caractérisée en ce que la composition comprend à titre de substance active un modulateur de l'AMPc assimilable par l'homme ou l'animal, en association avec un véhicule acceptable sur le plan pharmaceutique.

5

17. Méthode selon la revendication 16, caractérisée en ce que le modulateur de l'AMPc est un inhibiteur dudit AMPc.

10

18. Méthode selon la revendication 17, caractérisée en ce que l'inhibiteur de l'AMPc est l'acide ascorbique ou un dérivé de ce dernier assimilable par l'homme ou l'animal.

15

19. Méthode selon la revendication 18, caractérisée en ce que la vitamine C est choisie dans le groupe comprenant la vitamine C naturelle, la vitamine C synthétique et un mélange de ces dernières.

20

20. Méthode selon la revendication 19, caractérisée en ce que composition comprend 250 milligrammes à 6 grammes de vitamine C ou d'un dérivé de la vitamine C.

21. Kit destiné à la mise en œuvre d'une méthode selon l'une des revendications 16 à 20.

25

Performances des souris au Rotarod (16 tours/minute)
(moyenne \pm écart-type)

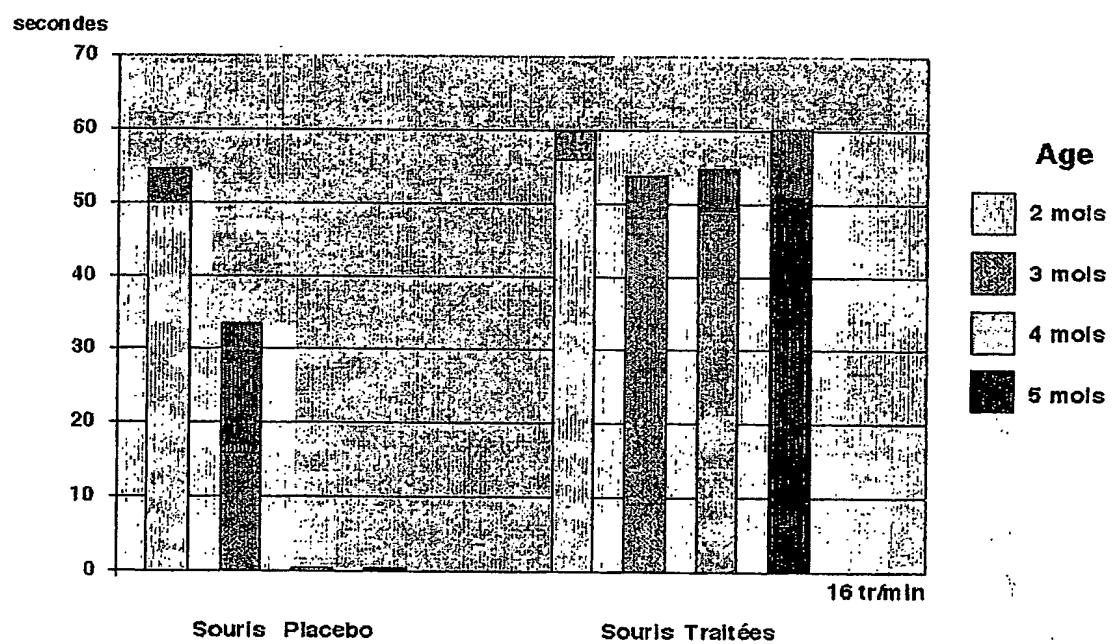


Figure 1

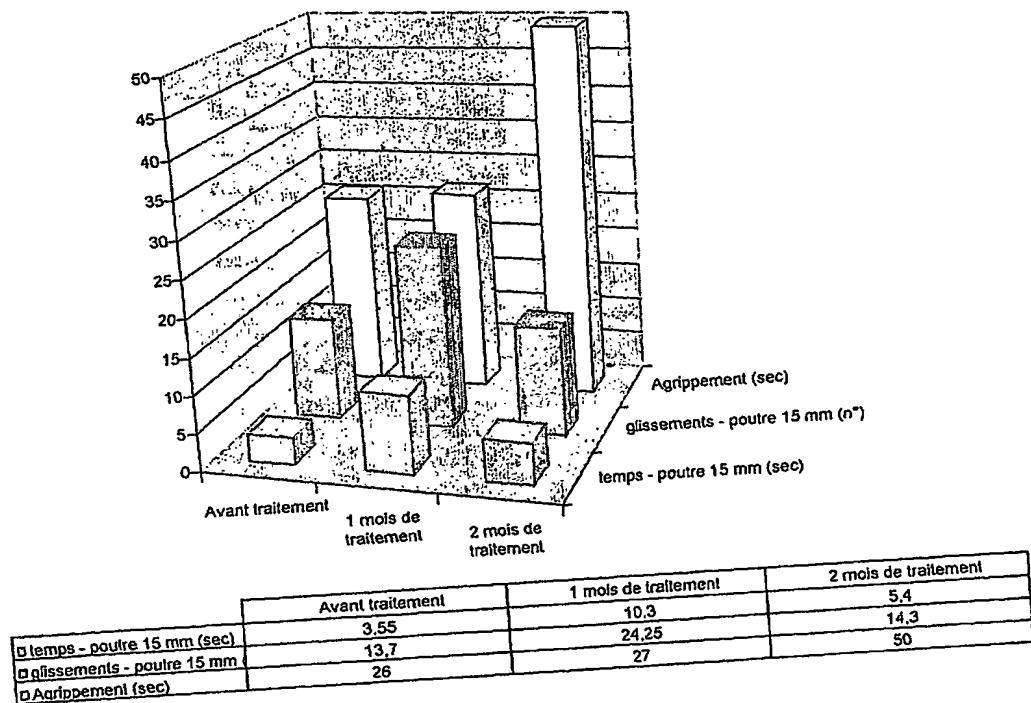


Figure 2

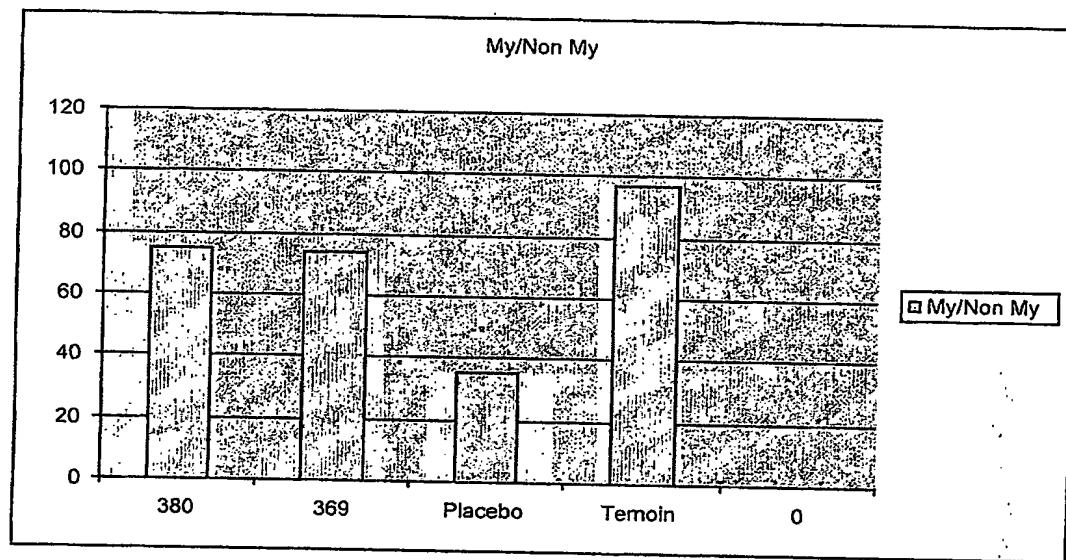


Figure 3



BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

N° 11 235*02

DÉPARTEMENT DES BREVETS

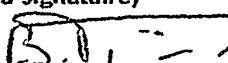
26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1. / 2..

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DD 113 W /260259

Vos références pour ce dossier (facultatif)	B0077FR		
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL	02 08 966		
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)			
Compositions destinées au traitement des neuropathies périphériques, préparation et utilisations			
LE(S) DEMANDEUR(S) :			
Université de la Méditerranée - INSERM - AFM			
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		FONTES	
Prénoms		Michel	
Adresse	Rue	23, rue du Figuier	
	Code postal et ville	13710	FUVEAU
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		PASSAGE	
Prénoms		Edith	
Adresse	Rue	Résidence Ste Germaine, Bât E. 17, Boulevard Ste Germaine	
	Code postal et ville	13012	MARSEILLE
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		SANGUEDOLCE	
Prénoms		Véronique	
Adresse	Rue	Résidence Valmante, Bât G. 151, Traverse Gouffonne	
	Code postal et ville	13009	MARSEILLE
Société d'appartenance (facultatif)			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)			
le 16 juillet 2002  TEZIER HERMAN Béatrice n° 00-10000			

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

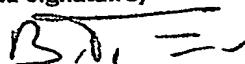
Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 2 . / 2 .

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 260599

Vos références pour ce dossier (facultatif)	B0077FR		
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL	02 08 966		
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)			
Compositions destinées au traitement des neuropathies périphériques, préparation et utilisations			
LE(S) DEMANDEUR(S) :			
Université de la Méditerranée - INSERM - AFM			
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» Si'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		NOREEL	
Prénoms		Jean-Chretien	
Adresse	Rue	14, rue Negresco	
	Code postal et ville	13008	MARSEILLE
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom			
Prénoms			
Adresse	Rue		
	Code postal et ville		
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom			
Prénoms			
Adresse	Rue		
	Code postal et ville		
Société d'appartenance (facultatif)			
DATE ET SIGNATURE(S)			
DU (DES) DEMANDEUR(S)			
OU DU MANDATAIRE			
(Nom et qualité du signataire)			
le 16 juillet 2002 			
TEZIER HERMAN Béatrice			
n° 00-10000			

PCT Application
FR0302236

